



**Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Baricitinib para el tratamiento del COVID-19**

Centro de Evaluación de Evidencia para las Decisiones en Salud- CEEDS

**Instituto Global de Excelencia Clínica**

---

Presidencia de salud e innovación



## Contenido

1. PREGUNTA: .....	2
1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-PICOT.....	2
2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA .....	2
3. METODOLOGÍA.....	3
3.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	3
3.1.2. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	3
3.1.3. TAMIZACIÓN, SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN.....	3
4. RESULTADOS.....	4
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN .....	4
4.2. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	4
5. CONCLUSIONES .....	9
<b>6. CONSIDERACIONES ADICIONALES.....</b>	<b>10</b>
<b>ANEXO 1. REPORTES DE BÚSQUEDA DE EVIDENCIA EN BASES ELECTRÓNICAS DE DATOS.....</b>	<b>12</b>
<b>ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA: FLUJO DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS. ....</b>	<b>13</b>

<b>Título</b>	Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Baricitinib para el tratamiento del COVID-19
<b>Código de Identificación</b>	08022022LM
<b>Área Solicitante</b>	
<b>Fecha de solicitud</b>	21012022
<b>Fecha de Respuesta</b>	08022022

## 1. Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del Baricitinib para el tratamiento del COVID-19?

### 1.1. Pregunta de investigación-PICOT

<b>Población</b>	Pacientes hospitalizados con covid-19
<b>Intervención</b>	Baricitinib
<b>Comparador(es)</b>	Placebo/cuidado estándar
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Efectividad</li> <li>✓ Seguridad</li> </ul>

## 2. Descripción de la tecnología

El baricitinib —con nombre comercial Olumiant— es un fármaco de la empresa estadounidense Lilly. Es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3 con valores de IC50 de 5,9; 5,7; 53 y > 400 nM, respectivamente. Las Janus quinasas (JAK) son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de STAT(1).

El 19 de noviembre de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una orden de autorización de uso de emergencia (EUA) de baricitinib, en combinación con remdesivir, para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus sospechosa o confirmada por laboratorio 2019 (COVID-19) en ciertos pacientes hospitalizados con necesidad de oxígeno suplementario, invasivo ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). El 28 de julio de 2021, la FDA emitió una revisión de la Autorización de uso de emergencia para la distribución y uso de emergencia de baricitinib para usarse sin remdesivir para el tratamiento de COVID-19 en adultos hospitalizados y pacientes pediátricos de dos años o mayores que requieren oxígeno suplementario, no invasivo o invasivo ventilación mecánica o ECMO(1). El 14 de enero de 2022, por su parte la OMS recomendó administrar baricitinib junto con corticosteroides enfáticamente para pacientes con COVID-19 grave o crítico(2).

### 3. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

#### 3.1. Criterios de elegibilidad

##### 3.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis. La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed, adicionalmente se realizó una búsqueda libre en Google Scholar.

##### 3.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 24 de enero de 2022, de ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: estudios primarios ECAS
- Formato de publicación: reportes completos, o reportes con análisis interinos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas y literatura gris
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos: COVID-19 OR "2019 ncov" OR "sars cov 2" AND "baricitinib" OR "janus kinase" OR "jak" presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el **Anexo 1**. Se usaron filtros específicos para estudios en humanos, diseño de estudios (RSL y metaanálisis), el periodo de tiempo de la búsqueda entre 2019-2022 (24 de ene). El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

##### 3.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

La revisora realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces, a partir de lo reportado en los artículos seleccionados para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

## 4. Resultados

### 4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed y las otras fuentes, se detectaron 109 títulos, de los cuales se incluyeron 3 ECA.

### 4.2. Síntesis de la evidencia

COV-BARRIER (NCT04421027) es un ensayo multicéntrico de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib. El ensayo se llevó a cabo en 101 sitios en 12 países (Argentina, Brasil, Alemania, India, Italia, Japón México, Rusia, Corea del Sur, España, Reino Unido y EE. UU.). Los adultos hospitalizados con COVID-19 que recibieron el estándar de atención (corticosteroides sistémicos, como dexametasona, y antivirales, incluido remdesivir) fueron aleatorizados (1:1) para recibir baricitinib 4 mg/vo una vez al día (n = 764) o placebo (n = 761) durante un máximo de 14 días. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el porcentaje de participantes que murieron o requirieron ventilación no invasiva/oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica invasiva (incluido ECMO), entre el día 1 al día 28. Los análisis de seguridad se realizaron en la población de seguridad definida como todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y que no se perdieron durante el seguimiento antes de la primera visita posterior al inicio(3).

Por otro lado, en un ensayo multicéntrico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, anexo COV-BARRIER en participante estado crítico no incluida en el ensayo principal. El ensayo se llevó a cabo en 18 sitios en 4 países (Argentina, Brasil, México y EE. UU.). Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de baricitinib en adultos en estado crítico con COVID-19 que requerían ventilación mecánica invasiva (IMV) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los participantes con IMV/ECMO al inicio fueron asignados aleatoriamente 1:1 a baricitinib 4 mg (n=51) o placebo (n=50) durante un máximo de 14 días en combinación con el estándar de atención. Los criterios de valoración preespecificados incluyeron la mortalidad por todas las causas hasta los días 28 y 60, y el número de días sin ventilador, la duración de la hospitalización y el tiempo de recuperación hasta el día 28. Los análisis de eficacia y seguridad incluyeron las poblaciones por intención de tratar y seguridad, respectivamente(4).

ACTT-2 (NCT04401579), es un ensayo multicéntrico de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib. El ensayo se llevó a cabo en 67 sitios en Dinamarca, Japón, México, Singapur, Corea del Sur, España, Reino Unido y EE. UU.). En total 1033 adultos hospitalizados con COVID-19 fueron asignados al azar para recibir baricitinib + remdesivir (N=515) o placebo+ remdesivir (N=518) durante 14 días. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo de recuperación para el día 29. El día de recuperación fue definido como el primer día en que el sujeto satisface una de las siguientes tres categorías de la escala ordinal: 1) No

hospitalizado, sin limitaciones de actividades; 2) No hospitalizado, limitación de actividades y/o necesidad de oxígeno domiciliario; 3) Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario y ya no requiere atención médica continua. También se evaluó la mortalidad al día 14 y 28, días de recepción de ventilación mecánica o ECMO, incidencia de progresión a muerte o ventilación no invasiva o invasiva, incidencia de progresión a muerte o ventilación invasiva, eventos adversos graves, entre otros(5).

### ✓ **Ensayos clínicos en curso**

#### - Eficacia, seguridad y nivel de evidencia

El ensayo COV-BARRIER presentó una reducción relativa de la mortalidad del 38,2%, siendo la mortalidad por todas las causas a los 28 días del 8 % (n=62) para baricitinib y del 13 % (n=100) para placebo (RR: 0.62, IC95 %: 0.46 a 0.83). Este fue un efecto adicional al tratamiento estándar, incluidos los corticosteroides, ya que el 79.3% (n=1204) de los participantes con datos disponibles (n=1518) recibieron corticosteroides sistémicos al inicio del estudio de los cuales 1099 (91,3 %) recibían dexametasona; 287 (18.9%) participantes estaban recibiendo remdesivir. La mortalidad por todas las causas a los 60 días fue del 10 % (n=79) para baricitinib y del 15% (n=116) para placebo (RR 0.68, IC95% 0.53 a 0.89). En cuanto a la progresión/necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva (incluyendo ECMO), o muerte, para el día 28 se presentó en el 27.8% en grupo de baricitinib frente al 30.5% del grupo placebo (RR 0.91 IC 95% 0.78 a 1.06). Las frecuencias de eventos adversos graves 110/750 (15 %) en el grupo de baricitinib frente a 135/752 (18%) en el grupo de placebo (RR 0.82 IC 95% 0.65 a 1.03), infecciones graves 64/750 (9%) frente a 74/752 (10%) y los eventos tromboembólicos 20/750 (3%) frente a 19/752 (3%) fueron similares entre los dos grupos(3). La evaluación de la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos fue alta para la mortalidad a los 28 días y moderada para el día 60; en cuanto al desenlace de progresión/necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva (incluyendo ECMO), o muerte, para el día 28 y eventos adversos graves, la certeza de la evidencia fue baja (ver Tabla GRADE 2)

En cuanto el ensayo COV-BARRIER que evalúa eficacia y seguridad de baricitinib en adultos en estado crítico con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva (IMV) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), reportó que el tratamiento con baricitinib redujo significativamente la mortalidad por todas las causas a los 28 días en comparación con el placebo 39.2% frente a 58.0% (RR:0.68, IC95% 0.45 a 1.02). También se observó una reducción significativa en la mortalidad a los 60 días: 45.1% frente a 62.0% (RR:0,73 IC95% 0,51 a 1,06), pero no hubo significancia estadística. En cuanto al número de días sin ventilador fue mayor en el grupo recibió baricitinib con una media de 8.1 días frente a una media de 5.5 días, sin significancia estadística (p=0.21), mejora general ( NIAID-OS) en el día 28, fue de un OR :1.82 (IC95% 0.87 a 3.81, p=0.11), proporción con una mejora de  $\geq 1$  punto en NIAID-OS alta de hospital en el día 28 en grupo de baricitinib de 45.1% frente a 30.0% para el grupo placebo sin significancia estadística (p=0,17), y menor duración de la hospitalización (23,7 días vs 26,1 días, p=0,050). Adicionalmente hubo más pacientes recuperados en el grupo de baricitinib en comparación con el placebo para el día 28 (37.3 % frente a 26.0), pero no fue estadísticamente significativo (p=0.16). La proporción de participantes con  $\geq 1$  eventos adversos emergente del tratamiento fue del 88.0 % en el grupo de baricitinib y el 95,9% en el grupo de placebo. Los eventos adversos graves fueron del 49% para el grupo de baricitinib frente a 70% para el grupo placebo (RR:0.70 IC95% 0.50-0.98). Se reportaron infecciones graves en el 44.0% participantes que recibieron baricitinib y 53.1% que recibieron placebo, los cuales fueron similares entre los dos grupos(4). La

evaluación de la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos fue muy baja (ver Tabla GRADE 3)

El ensayo ACTT-2 demostró que los pacientes que recibieron Baricitinib+Remdesivir (mediana 7, IC 95%: 6 a 8 días) tenían un tiempo de recuperación más corto que los pacientes del grupo placebo (mediana 8 días; razón de tasa: 1.16 IC 95%:1.01 a 1.32,  $p=0.03$ ). Es importante destacar que el efecto fue más pronunciado en el subgrupo que requirió oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva siendo menor en el grupo intervención (mediana 10 días IC95% 9 a 13) en comparación con los que recibieron placebo (mediana 18 días, IC95% 13 a 21). En cuanto al desenlace de mortalidad durante los primeros 14 días fue del 1.6 % en el grupo Baricitinib+Remdesivir y del 2.9 % en el grupo de placebo+ Remdesivir (RR: 0.54; IC95%, 0.23 a 1.25). La mortalidad a los 28 días fue del 5.1% en el grupo Baricitinib+Remdesivir y del 7.8 % en el grupo de placebo+ Remdesivir (RR: 0.65; IC95 %, 0.40 a 1.07). La incidencia de nuevo uso de oxígeno fue menor en el grupo de Baricitinib+Remdesivir que en el grupo de placebo+ Remdesivir (22.9 % frente a 40.3 %; diferencia, -17,4 % puntos; IC95%, -31,6 a -2,1), así como la incidencia de nuevos usos de ventilación mecánica o ECMO (10,0 % frente a 15,2 %; diferencia, -5,2 puntos porcentuales; IC95%, -9,5 a -0,9). La mediana de número de días de recepción de ventilación mecánica o ECMO entre los 128 pacientes en los que estas intervenciones se iniciaron después de la inscripción o que murió sin que se observara un nuevo uso fue de 16 días en el grupo Baricitinib+Remdesivir y 27 días en el grupo de placebo+ Remdesivir (diferencia, -11,0; IC95%, -17,7 a -4,3). La incidencia de progresión a muerte o ventilación no invasiva o invasiva fue menor en el grupo de Baricitinib+Remdesivir que en el grupo placebo+ Remdesivir (22.5% frente a 28.4%; razón de tasas, 0.77; IC95 %, 0.60 a 0.98), así como la incidencia de progresión a muerte o ventilación invasiva (11.5% vs 19.3%; RR, 0.59; IC95%, 0.44 a 0.80). En cuanto a la incidencia de pacientes que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva no hubo diferencias entre los grupos (razón de tasas:0.82; IC 95% 0.60 a 1.13). Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes en el grupo Baricitinib+Remdesivir que en el grupo placebo+ Remdesivir (16.0 % frente a 21.0%; diferencia, -5.0 puntos porcentuales; IC95%, -9.8 a -0.3;  $P = 0,03$ ; RR:0.76 IC95%0.59 a 0.99), al igual que las nuevas infecciones (5.9 % frente a 11.2 %, diferencia, -5.3 puntos porcentuales, IC95%, -8,7 a -1,9,  $P = 0,003$ ) (5). La evaluación de la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos fue entre moderada y baja (ver Tabla GRADE 4)

**Tabla 1. Características generales de los ECAS fase III identificados**

Estudio/ECA	Muestra/Participantes	Características	Intervención	Comparador	Criterios de inclusión	Desenlace /observaciones
NCT04421027 COV-BARRIER Marconi V, Lancet Respir Med (2021)  Ensayo fase III aleatorizado (1:1) doble ciego controlado con placebo.	N= 1525	Edad: 57,7 (media) 963=hombres Gravedad: Leve =186 Moderada=962 Grave=370	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baricitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> </ul>	≥18 años; hospitalizado con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio; tenía evidencia de neumonía o COVID-19 activo y sintomático; tenía ≥1 marcador inflamatorio elevado (proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa, ferritina); participantes que requirieron apoyo de oxígeno inicial (modificación posterior del protocolo implementada después de que comenzó la inscripción)	Progresión a oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva (incluyendo ECMO), o muerte, para el día 28  Número de días sin ventilador. Mejora general (evaluada por las probabilidades de mejora en el estado clínico) en la escala ordinal del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID-OS) evaluada en los días 4, 7, 10, 14 y 28; proporción de participantes con al menos 1 punto de mejora en el NIAID-OS o alta viva del hospital en los días 4, 7, 10, 14 y 28; Duración de la hospitalización;

						y el tiempo de recuperación hasta el día 28
NCT04421027 Ely EW, medRxiv (2021)	N= 101	Edad: 58.6 (media) 55 (54.5%) =hombres Estado crítico: 100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baricitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> </ul>	≥18 años, hospitalizados con SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio infección, uso de IMV o ECMO al ingreso al estudio y aleatorización, tenía evidencia de neumonía o síntomas clínicos de COVID-19, y tenía al menos un marcador inflamatorio elevado por encima del límite superior del rango normal basado en el resultado del laboratorio local (proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa o ferritina)	
NCT04401579 ACTT-2 Kalil AC, N Engl J Med (2020)  Ensayo fase III aleatorizado (1:1) doble ciego controlado con placebo.	N= 1033	Edad: 55,4 (media) 652(63.1%)=hombres  <b>Gravedad:</b> Moderada=706(68.3%) Grave =327(31.7%)	Baricitinib+Remdesivir <ul style="list-style-type: none"> <li>Baricitinib: 4 mg por vía oral o por sonda nasogástrica una vez al día durante 14 días.</li> <li>Remdesivir: 200 mg IV el día 1 seguido de 100 mg una vez al día durante los próximos 9 días</li> </ul>	Placebo+Remdesivir 200 mg IV el día 1 seguido de 100 mg una vez al día durante los próximos 9 días	Ingresado en un hospital con síntomas sugestivos de COVID-19,  Hombre o mujer adulta no embarazada > / = 18 años al momento de la inscripción  Tiene infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio según lo determinado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) u otro ensayo comercial o de salud pública en cualquier muestra, según lo documentado por cualquiera de los siguientes: 1. PCR positivo en muestra recolectada < 72 horas antes de la aleatorización O	Tiempo de recuperación para el día 29  Mortalidad al día 14 y 28  Días de recepción de ventilación mecánica o ECMO  La incidencia de progresión a muerte o ventilación no invasiva o invasiva  La incidencia de progresión a muerte o ventilación invasiva

					<p>2. PCR positivo en muestra recolectada <math>\geq</math> 72 horas antes de la aleatorización, incapacidad documentada para obtener una muestra repetida (p. ej., debido a la falta de suministros de prueba, capacidad de prueba limitada, resultados que tardan <math>&gt;</math> 24 horas, etc.) Y enfermedad progresiva que sugiere infección continua por SARS-CoV-2</p> <p>Enfermedad de cualquier duración, y al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infiltrados radiográficos por imagen (radiografía de tórax, tomografía computarizada, etc.), O</li> <li>2. SpO2 <math>&lt;</math> <math>\leq</math> 94 % en aire ambiente, O</li> <li>3. Requerir oxígeno suplementario, O</li> <li>4. Requiere ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)</li> </ol>	Eventos adversos graves
--	--	--	--	--	--	-------------------------

Tabla GRADE 2. ECA COV-BARRIER

**Pregunta:** Baricitinib 4 mg por vía oral una vez al día durante 14 días o hasta el alta hospitalaria comparado con placebo para pacientes con COVID-19 (Moderado a Grave)

**Configuración:** Hospitalización

**Bibliografía:** citeMarconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):e102. PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	baricitinib 4 mg por vía oral una vez al día durante 14 días o hasta el alta hospitalaria	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidad 28 días (seguimiento: rango 1 días a 28 días )**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62/764 (8.1%)	100/761 (13.1%)	<b>RR 0.62</b> (0.46 a 0.83)	<b>5 menos por 100</b> (de 7 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	-----------------	------------------------------	--	--------------	---------

**Mortalidad (seguimiento: rango 1 días a 60 días )**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	79/764 (10.3%)	116/761 (15.2%)	<b>RR 0.68</b> (0.52 a 0.89)	<b>5 menos por 100</b> (de 7 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	-----------------	------------------------------	--	------------------	---------

**Progresión/necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva (incluyendo ECMO), o muerte, para el día 28**

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	baricitinib 4 mg por vía oral una vez al día durante 14 días o hasta el alta hospitalaria	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	212/764 (27.7%)	232/761 (30.5%)	<b>RR 0.91</b> (0.78 a 1.06)	<b>3 menos por 100</b> (de 7 menos a 2 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

**Eventos adversos graves**

1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	110/750 (14.7%)	135/752 (18.0%)	<b>RR 0.82</b> (0.65 a 1.03)	<b>3 menos por 100</b> (de 6 menos a 1 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

*Explicaciones*

- a. Desenlaces no especificados previamente. No hay información sobre si el resultado se seleccionó de múltiples mediciones del desenlace o análisis de los datos. El ensayo probablemente no se analizó según lo especificado previamente. No se accedió al protocolo ni al plan de análisis estadístico en el momento de la extracción de datos (no publicados)
- b. Los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción del efecto.

**Tabla GRADE 3. ECA COV-BARRIER (Ensayo anexo)**

**Pregunta:** Baricitinib 4 mg comparado con placebo para pacientes con COVID-19 (critico)

**Configuración:** Hospitalización

**Bibliografía:** E. Wesley Ely, Athimalaipet V. Ramanan, Cynthia E. Kartman, Stephanie de Bono, Ran Liao, Maria Lucia B. Piruzeli, Jason D. Goldman, José Francisco Kerr Saraiva, Sujatro Chakladar, Vincent C. Marconi. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 2021.10.11.21263897; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.11.21263897>

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	baricitinib 4 mg	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidad (seguimiento: rango 1 días a 28 días)**

1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	20/51 (39.2%)	29/50 (58.0%)	<b>RR 0.68</b> (0.45 a 1.02)	<b>186 menos por 1000</b> (de 319 menos a 12 más )	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	------------------	---------

**Mortalidad (seguimiento: rango 1 días a 60 días )**

1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	23/51 (45.1%)	32/50 (64.0%)	<b>RR 0.73</b> (0.51 a 1.06)	<b>173 menos por 1000</b> (de 314 menos a 38 más )	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	------------------	---------

**Eventos adversos graves**

1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b,c</sup>	ninguno	25/51 (49.0%)	35/50 (70.0%)	<b>RR 0.70</b> (0.50 a 0.98)	<b>210 menos por 1000</b> (de 350 menos a 14 menos )	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	----------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No es claro el método de este ECA, el registro es igual para el ECA COV-BARRIER, sin embargo, no se encuentra cómo fueron seleccionados, y aleatorizados los 101 pacientes de este ensayo. Desenlaces no especificados previamente. No hay información sobre si el resultado se seleccionó de múltiples mediciones del desenlace o análisis de los datos. El ensayo probablemente no se analizó según lo especificado previamente. No se accedió al protocolo ni al plan de análisis estadístico en el momento de la extracción de datos (no publicados).

b. No ha sido evaluado por pares

c. Los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción del efecto. Tamaño muestra pequeño

**Tabla GRADE 4. ECA ACTT-2**

**Pregunta:** Baricitinib-Remdesivir comparado con estandar tratamiento (Placebo+Remdesivir) para pacientes con COVID-19 (Gravedad Moderada-Grave)

**Configuración:** Hospitalizados

**Bibliografía:** Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupael NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306283; PMCID: PMC7745180.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Baricitinib-Remdesivir	estandar tratamiento (Placebo+Remdesivir)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Mortalidad (seguimiento: rango 1 días a 14 días )**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>a,b</sup>	ninguno	8/515 (1.6%)	15/518 (2.9%)	RR 0.54 (0.23 a 1.25)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 más )	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	--------------	---------------	-----------------------	---------------------------------------	--------------	---------

**Mortalidad (seguimiento: rango 1 días a 28 días )**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>a,b</sup>	ninguno	24/515 (4.7%)	37/518 (7.1%)	RR 0.65 (0.40 a 1.07)	3 menos por 100 (de 4 menos a 1 más )	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	---------------------------------------	--------------	---------

**incidencia de progresión a muerte o ventilación invasiva**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	59/515 (11.5%)	100/518 (19.3%)	RR 0.59 (0.44 a 0.80)	8 menos por 100 (de 11 menos a 4 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	-----------------------	--	------------------	---------

**Eventos adversos graves**

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	81/515 (15.7%)	107/518 (20.7%)	RR 0.76 (0.59 a 0.99)	5 menos por 100 (de 8 menos a 0 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	-----------------------	---	------------------	---------

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Baricitinib-Remdesivir	estandar tratamiento (Placebo+Remdesivir)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

*Explicaciones*

- a. Los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción del efecto.
- b. Debido al bajo número de participantes

## 5. Conclusiones

De acuerdo con los tres ECA que evaluaron el tratamiento con baricitinib en pacientes hospitalizados con COVID-19, se evidenció lo siguiente:

- ✓ El ensayo clínico COV-BARRIER mostró beneficio del tratamiento con baricitinib en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave, en cuanto a disminución de la mortalidad en un 38% y 32% a los 28 y 60 días, respectivamente (certeza de la evidencia alta y moderada). Sin embargo, este efecto fue adicional al tratamiento estándar, dado que, el 91,3% de los pacientes incluidos en el estudio y con datos estaban recibiendo al inicio del estudio dexametasona y, el 18.9 % remdesivir.
- ✓ El ensayo clínico, anexo de COV-BARRIER , en participante, con estado crítico, no incluidos en el ensayo principal, el tratamiento con baricitinib no demostró ningún beneficio en el desenlace de mortalidad (certeza de la evidencia baja). No obstante, se evidenció menos efectos adversos en el grupo de tratamiento con baricitinib(certeza de la evidencia baja). **(no revisado por pares)**.
- ✓ El ensayo clínico ACTT-2, mostró beneficio del tratamiento con baricitinib+remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave frente a placebo+remdesivir, en cuanto a reducción del tiempo de recuperación y en la aceleración de la mejoría del estado clínico (certeza de la evidencia moderada), sin embargo, no fue efectivo entre los pacientes que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva. Adicionalmente, la combinación baricitinib+remdesivir se asoció con menos eventos adversos graves (certeza de la evidencia moderada).

Estos hallazgos sugieren que baricitinib tiene efectos sinérgicos con otras modalidades de tratamiento estándar que incluyen remdesivir y dexametasona. Según la evidencia disponible, baricitinib es una nueva opción de tratamiento para disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados en estado moderado a grave con COVID-19, incluso cuando se inicia posterior al tratamiento estándar y la ventilación mecánica y ECMO. Se necesitan ECA que realicen una comparación directa, de baricitinib más remdesivir con dexametasona más remdesivir para comprender completamente las diferencias de eficacia y seguridad entre estos dos enfoques de tratamientos.

## 6. Consideraciones adicionales

De acuerdo con los datos actualizados de la guía de práctica clínica a través de la revisión sistemática viva y metaanálisis de la OMS sobre medicamentos para covid-19, donde se incluyeron los tres ensayos que evalúan el tratamiento con biricitinib, se evidenció una reducción del riesgo en los siguientes desenlaces: 36% en la mortalidad a los 28 días (RR:0.64 IC95% 0.51 a 0.80)(certeza moderada), 34% en requerimiento de ventilación mecánica (RR:0.66 IC95% 0.46 a 0.93)(certeza baja) y 22% en la incidencia de eventos adversos serios (RR:0.78 IC95%:0.64 a 0.95) (certeza moderada). A partir de lo anterior la OMS generó la recomendación de tratamiento con baricitinib en pacientes con covid-19 en estado grave o crítico(6)

## Bibliografía

1. Food & Drug Administration (FDA). Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza una combinación de medicamentos para el tratamiento del COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/143822/download>
2. WHO. WHO recommends two new drugs to treat COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-01-2022-who-recommends-two-new-drugs-to-treat-covid-19>
3. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Dec 1;9(12):1407–18. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)
4. Ely EW, Ramanan A V, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.10.11.21263897. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/10/12/2021.10.11.21263897.abstract>
5. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(9):795–807.
6. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 Sep 4;370:m3379. Available from: <http://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379.abstract>

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	<b>PubMed</b>
Fecha de búsqueda	24/01/2022
Rango de fecha de búsqueda	2019-2022
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Clinicals trials, Humans
Estrategia de búsqueda	((("COVID-19"[Title/Abstract] OR "2019 ncov"[Title/Abstract] OR "sars cov 2"[Title/Abstract]) AND "baricitinib"[Title/Abstract]) OR "janus kinase"[Title/Abstract] OR "jak"[Title/Abstract]) AND ((clinicaltrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2019:2022[pdat]))
Referencias identificadas	191
Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Google Scholar
Fecha de búsqueda	24/01/2021
Rango de fecha de búsqueda	2019-2022 (enero 24)
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	baricitinib and COVID-19 and clinical trial
Referencias identificadas	1

## Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

